

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
15 novembre 2001 (15.11.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 01/85092 A2**

- (51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> : **A61K** (81) États désignés (national) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (21) Numéro de la demande internationale : PCT/FR01/01432
- (22) Date de dépôt international : 11 mai 2001 (11.05.2001)
- (25) Langue de dépôt : français (84) États désignés (régional) : brevet ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet curasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (26) Langue de publication : français
- (30) Données relatives à la priorité : 00/06178 12 mai 2000 (12.05.2000) FR
- (71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US) : **SANOFI-SYNTHELABO** [FR/FR]; 174 avenue de France, F-75013 Paris (FR). Publiée : — sans rapport de recherche internationale, sera republiée dès réception de ce rapport
- (72) Inventeurs; et
- (75) Inventeurs/Déposants (pour US seulement) : **CROCI, Tiziano** [IT/IT]; Via Cucchiari 25, I-20156 Milano (IT). **MANARA, Luciano** [IT/IT]; Via Novella, 2/2, I-15040 Pietra Marazzi (IT).
- (74) Mandataire : **THOURET-LEMAITRE, Elisabeth**; Sanofi-Synthelabo, 174, avenue de France, F-75013 Paris (FR).
- En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.*



**WO 01/85092 A2**

(54) Title: USE OF A CANNABINOID CB<sub>1</sub> RECEPTOR ANTAGONIST FOR PREPARING MEDICINES FOR USE AS ANTIDIARRHEAL AGENTS

(54) Titre : UTILISATION D'UN ANTAGONISTE DES RECEPTEURS AUX CANNABINOÏDES CB<sub>1</sub> POUR LA PRÉPARATION DE MÉDICAMENTS UTILES COMME ANTIDIARRHÉIQUES

(57) Abstract: The invention concerns the use of an antagonist of cannabinoid receptors called CB<sub>1</sub> receptors for preparing medicines for use as antidiarrheal agents.

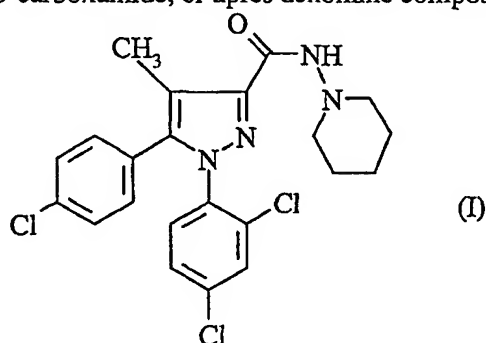
(57) Abrégé : La présente invention concerne l'utilisation d'un antagoniste des récepteurs aux cannabinoïdes dits récepteurs CB<sub>1</sub> pour la préparation de médicaments utiles comme antidiarrhéiques.

UTILISATION D'UN ANTAGONISTE DES RECEPTEURS AUX  
CANNABINOÏDES CB<sub>1</sub> POUR LA PREPARATION DE MEDICAMENTS UTILES  
COMME ANTIDIARRHEIQUES

La présente invention concerne une nouvelle utilisation d'un antagoniste des récepteurs aux cannabinoïdes dits récepteurs CB<sub>1</sub>. Plus particulièrement, l'invention se rapporte à l'utilisation d'un antagoniste des récepteurs CB<sub>1</sub> pour la préparation de médicaments utiles comme antidiarrhéiques.

Des familles de composés ayant une affinité pour les récepteurs aux cannabinoïdes ont été décrites dans plusieurs brevets et demandes de brevets, en particulier la demande européenne EP-576 357, qui décrit des dérivés du pyrazole, et la demande WO 96/02248 qui décrit notamment des dérivés du benzofurane.

Plus particulièrement, le N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide, ci-après dénommé composé A, de formule (I) :



ses sels pharmaceutiquement acceptables et leurs solvats, sont décrits dans le brevet européen EP-656 354 et par M. Rinaldi-Carmona et al. (FEBS Lett., 1994, 350, 240-244), comme antagonistes des récepteurs aux cannabinoïdes centraux CB<sub>1</sub>.

Il est décrit que le composé A et ses sels qui sont des antagonistes des récepteurs aux cannabinoïdes CB<sub>1</sub> peuvent être utilisés pour le traitement des troubles de l'appétit, notamment en tant qu'anorexigène, et dans le traitement des troubles liés à l'utilisation de substances psychotropes.

Le delta(9)-tétrahydrocannabinol (Delta(9)-THC) est le principal constituant actif extrait de Cannabis Sativa (Tuner, 1985, in Marijuana 84, Ed. Harvey, DY, IRL Press, Oxford). Il est décrit dans Eur. J. Pharmacol., 1999, 371(2-3), 187-196 que le Delta(9)-THC inhibe la motilité gastrique par action sur les récepteurs CB<sub>1</sub>.

Par ailleurs, A.A. Izzo et al (Eur. J. Pharmacol., 1999, 384(1), 37-42) et Naunyn-Schmiedeberg (Arch. Pharmacol., 1999, 359(1), 65-70) ont étudié, chez le rongeur, le rôle des récepteurs aux cannabinoïdes sur la motilité intestinale, la défécation et la

diarrhée : ils ont trouvé que l'activation exogène des récepteurs aux cannabinoïdes CB<sub>1</sub> produit une réduction de la motilité intestinale dans la partie supérieure du tractus gastro-intestinal ; ils ont aussi observé que le composé A augmente la défécation, le transit gastro-intestinal et l'accumulation de fluide intestinal.

5 De façon surprenante, on a maintenant trouvé que le composé A, ses sels pharmaceutiquement acceptables et leurs solvats inhibent la diarrhée, montrant ainsi un effet antidiarrhéique.

Selon un de ses aspects, la présente invention concerne donc l'utilisation du N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-  
10 carboxamide, d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptable ou d'un de leurs solvats pour la préparation de médicaments utiles comme antidiarrhéiques.

Ainsi, l'administration du composé A, d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptable ou solvats, permet de traiter les troubles diarrhéiques aigus ou chroniques de différents types et de différentes origines, par exemple, et de manière non  
15 limitatives les diarrhées aqueuses ; les diarrhées induites par un traitement médicamenteux (chimiothérapie, traitement antibiotique....) ; les diarrhées fonctionnelles telles que le syndrome du colon irritable ou la maladie du colon irritable ; les diarrhées induites par la radiothérapie ; les diarrhées induites par les tumeurs endocrines, telles que le syndrome carcinoïde, le gastrinome, le vipome, les  
20 diarrhées d'origine inflammatoire comme les diarrhées infectieuses, les diarrhées dues à une allergie alimentaire ou à une mauvaise absorption d'un aliment ou d'un corps étranger, les diarrhées dues à une colite ulcéreuse ou à une maladie de Crohn.

Selon la présente invention, on peut également utiliser le composé A, un de ses sels pharmaceutiquement acceptable ou un de leurs solvats, en association avec un  
25 autre principe actif, pour la préparation de médicaments utiles pour traiter les diarrhées.

Par exemple le composé A peut être associé à un agent épaississant du contenu gastrique, à un absorbant intestinal ou à un pansement gastro-intestinal tels que les argiles, la pectine, la cellulose, la méthylcellulose, par exemple.

30 Pour son utilisation en tant que médicament, le composé A, un de ses sels pharmaceutiquement acceptable ou un de leurs solvats, seul ou en association avec un autre principe actif, doit être formulé en composition pharmaceutique.

Dans les compositions pharmaceutiques adaptées à l'utilisation selon la présente invention pour l'administration orale, sublinguale, sous-cutanée, intramusculaire,  
35 intraveineuse, transdermique ou locale, le principe actif, seul ou en association avec un autre principe actif, peut être administré sous forme unitaire d'administration, en

mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains. Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules, les pilules, les poudres, les granules et les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale et buccale, les aérosols, les implants, les formes d'administration locale, transdermique, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, intranasale ou intraoculaire.

Dans les compositions pharmaceutiques adaptées à l'utilisation selon la présente invention, le principe actif ou les principes actifs sont généralement formulés en unités de dosage. L'unité de dosage contient de 0,5 à 300 mg, avantageusement de 5 à 60 mg, de préférence de 5 à 40 mg de principe actif par unité de dosage, pour les administrations quotidiennes, une ou plusieurs fois par jour.

Bien que ces dosages soient des exemples de situations moyennes, il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés, de tels dosages appartiennent également à l'invention. Selon la pratique habituelle, le dosage approprié à chaque patient est déterminé par le médecin selon le mode d'administration, l'âge, le poids et la réponse dudit patient.

Lorsque l'on prépare une composition solide sous forme de comprimés, on peut ajouter au(x) principe(s) actif(s) micronisé(s) ou non un agent mouillant tel que le laurylsulfate de sodium et on mélange le tout avec un véhicule pharmaceutique tel que la silice, l'amidon, le lactose, le stéarate de magnésium, le talc ou analogues. On peut enrober les comprimés de saccharose, de divers polymères ou d'autres matières appropriées ou encore les traiter de telle sorte qu'ils aient une activité prolongée ou retardée et qu'ils libèrent d'une façon continue une quantité prédéterminée de principe actif.

On obtient une préparation en gélules en mélangeant le principe actif ou les principes actifs avec un diluant tel qu'un glycol ou un ester de glycérol et en incorporant le mélange obtenu dans des gélules molles ou dures.

Une préparation sous forme de sirop ou d'élixir peut contenir le principe actif ou les principes actifs conjointement avec un édulcorant, acalorique de préférence, du méthylparaben et du propylparaben comme antiseptiques, ainsi qu'un agent donnant du goût et un colorant approprié.

Les poudres ou les granules dispersibles dans l'eau peuvent contenir le principe actif ou les principes actifs en mélange avec des agents de dispersion ou des agents mouillants, ou des agents de mise en suspension, comme la polyvinylpyrrolidone ou polyvidone, de même qu'avec des édulcorants ou des correcteurs du goût.

Pour une administration parentérale, on utilise des suspensions aqueuses, des solutions salines isotoniques ou des solutions stériles et injectables qui contiennent des agents de dispersion et/ou des agents solubilisants pharmacologiquement compatibles, par exemple le propylèneglycol ou le butylèneglycol.

5       Ainsi, pour préparer une solution aqueuse injectable par voie intraveineuse on peut utiliser un cosolvant, par exemple un alcool tel que l'éthanol ou un glycol tel que le polyéthylèneglycol ou le propylèneglycol, et un tensioactif hydrophile tel que le polysorbate 80. Pour préparer une solution huileuse injectable par voie intramusculaire, on peut solubiliser le principe actif par un triglycéride ou un ester de  
10       glycérol.

Pour l'administration transdermique, on peut utiliser des patches sous forme multilaminée ou à réservoir dans lequel le principe actif est en solution alcoolique.

Le principe actif ou les principes actifs peuvent être formulés également sous forme de microcapsules ou microsphères, éventuellement avec un ou plusieurs  
15       supports ou additifs.

Le principe actif ou les principes actifs peuvent être également présentés sous forme de complexe avec une cyclodextrine, par exemple  $\alpha$ -,  $\beta$ - ou  $\gamma$ - cyclodextrine, 2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrine ou méthyl- $\beta$ -cyclodextrine.

Parmi les formes à libération prolongée utiles dans le cas de traitements  
20       chroniques, on peut utiliser des implants. Ceux-ci peuvent être préparés sous forme de suspension huileuse ou sous forme de suspension de microsphères dans un milieu isotonique.

De façon préférentielle, le composé A est administré par la voie orale, en une prise unique par jour.

25       Selon un autre de ses aspects, l'invention concerne aussi une méthode qui consiste à administrer une quantité thérapeutiquement efficace du composé A, d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptable ou un de leurs solvats.

Les effets du composé A ont été étudiés chez le chien sur un modèle de diarrhée induite par de l'huile de ricin.

30       On administre par voie intra-gastrique à des chiens beagles, de  $10 \pm 2$  kg, l'huile de ricin (1 ml/kg) 2 heures après un repas léger. Les animaux traités reçoivent en outre, le composé A, à différentes doses, avec le repas.

Le comportement des animaux et les épisodes diarrhéiques sont ensuite suivis pendant 24 heures.

35

Les résultats sont indiqués dans le tableau ci-après.

Tableau 1

	Chiens avec diarrhée
Véhicule	5/5
Composé A :	
1 mg/kg p.o	3/5
3 mg/kg p.o.	1/5

L'administration d'huile de ricin induit des diarrhées chez tous les chiens non traités et on constate que le composé A inhibe de façon dose dépendante les diarrhées induites.

Sur le plan expérimental, on observe également que l'effet antidiarrhéique du composé A ne s'accompagne pas d'un effet constipant.

EXEMPLE 1 : gélule dosée à 5 mg de composé A.

Composé A micronisé	5,00 mg
Amidon de maïs	51,00 mg
Lactose monohydrate	99,33 mg
Polyvidone	4,30 mg
Laurylsulfate de sodium	0,17 mg
Carboxyméthyl cellulose de sodium réticulée	8,50 mg
Eau purifiée : Q.S. pour granulation humide	
Stéarate de magnésium	1,70 mg

Pour une gélule blanc opaque n° 3 remplie à 170 mg

EXEMPLE 2 : gélule dosée à 10 mg de composé A.

Composé A micronisé	10,00 mg
Amidon de maïs	51,00 mg
Lactose monohydrate	94,33 mg
Polyvidone	4,30 mg
Laurylsulfate de sodium	0,17 mg
Carboxyméthyl cellulose de sodium réticulée	8,50 mg
Eau purifiée : Q.S. pour granulation humide	
Stéarate de magnésium	1,70 mg

Pour une gélule blanc opaque n° 3 remplie à 170 mg

## EXEMPLE 3 : gélule dosée à 20 mg de composé A.

	Composé A micronisé	20,00 mg
	Amidon de maïs	51,00 mg
	Lactose monohydrate	84,33 mg
5	Polyvidone	4,30 mg
	Laurylsulfate de sodium	0,17 mg
	Carboxyméthyl cellulose de sodium réticulée	8,50 mg
	Eau purifiée : Q.S. pour granulation humide	
	Stéarate de magnésium	1,70 mg
10		<hr/>
	Pour une gélule blanc opaque remplie à	170 mg

## EXEMPLE 4 : comprimé dosé à 10 mg de composé A.

	Composé A micronisé	10,00 mg
	Amidon de maïs	50,00 mg
15	Lactose monohydrate 200 mesh	211,50 mg
	Hydroxypropylméthylcellulose 6 cP	9,00 mg
	Carboxyméthylamidon sodique	15,00 mg
	Laurylsulfate de sodium	1,50 mg
	Stéarate de magnésium	3,00 mg
20	Eau purifiée : Q.S.	

	Pour un comprimé terminé à	300 mg
--	----------------------------	--------

## EXEMPLE 5 : comprimé dosé à 30 mg de composé A.

	Composé A micronisé	30,00 mg
25	Amidon de maïs	80,00 mg
	Lactose monohydrate 200 mesh	252,00 mg
	Povidone K 30	12,00 mg
	Carboxyméthylcellulose sodique réticulée	20,00 mg
	Laurylsulfate de sodium	2,00 mg
30	Stéarate de magnésium	4,00 mg
	Eau purifiée : Q.S.	

	Pour un comprimé terminé à	400 mg
--	----------------------------	--------

## REVENDICATIONS

1. Utilisation du N-pipéridino-5-(4-chlorophényl)-1-(2,4-dichlorophényl)-4-méthylpyrazole-3-carboxamide, d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptable  
5 ou d'un de leurs solvats, pour la préparation de médicaments utiles comme antidiarrhéiques.

10

15

20

25

30

35